

ХІМІЧНІ ВЛАСТИВОСТІ 3-(5-АМІНО-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ІЛ)-ТА 3-(2-АМІНО-1Н-БЕНЗО[d]ІМІДАЗОЛ-1-ІЛ)-3-ФЕНІЛПРОПАНГІДРАЗІДІВ

Н.В.Світлична, О.О.Шишкіна*, В.В.Бородіна, Ф.Г.Яременко, В.В.Ліпсон**/**, В.І.Мусатов***, В.М.Бондаренко****

ДУ «Інститут проблем ендокринної патології ім. В.Я.Данилевського НАМН України»
61002, м. Харків, вул. Артема, 10. E-mail: lipson@ukr.net

* Київський національний університет ім. Тараса Шевченка

** Харківський національний університет ім. В.Н.Каразіна

*** ДНУ «НТК «Інститут монокристалів» НАН України

**** Мале науково-виробниче медичне підприємство «Екомікробіолог», м. Харків

Ключові слова: дигідро-7-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-он; дигідро-4-фенілпіримідо[1,2-а]бензімідазол-2-он; гідразіноліз; 3-(5-аміно-1,2,4-триазоліл)-3-фенілпропангідразид; 3-(2-амінобензо[d]імідазоліл)-3-фенілпропангідразид; хімічні властивості; карбонільні електрофіли; антимікробна активність

Реакції 3-(5-аміно-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)- та 3-(2-аміно-1Н-бензо[d]імідазол-1-іл)-3-фенілпропангідразидів з карбонільними електрофілами – ацетилацетоном, ароматичними та гетероциклічними альдегідами у спиртовому середовищі завершуються утворенням відповідних гідразонів у вигляді E-геометричних ізомерів і s-trans/cis конформерів по відношенню до амідного зв'язку. В більш жорстких умовах відбувається елімінація гідразонних фрагментів та ретроконденсація аміноазолофенілпропіонільних залишків у дигідроазолопіримідинони. Склад та будову вперше синтезованих гідразонів доведено за допомогою елементного аналізу, інфрачервоної спектроскопії (ІЧ), ядерного магнітного резонансу на протонах (ЯМР ¹H) та мас-спектрометрії. Віртуальний скринінг одержаних речовин, проведений із використанням програми PASS за 780 видами фармакологічної дії, засвідчив, що ці сполуки доцільно тестувати на наявність у них антибактеріальних та фунгіцидних властивостей. Однак експериментальна оцінка антимікробної активності N¹-іліденових похідних 3-фенілпропангідразидів, проведена на п'яти музейних штамах тест-культур, виявила слабку активність відносно *Staphylococcus aureus* лише у 3-(5-аміно-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)-N¹-бензиліден-3-фенілпропангідразиду.

CHEMICAL PROPERTIES OF 3-(5-AMINO-1H-1,2,4-TRIAZOL-1-YL)- AND 3-(2-AMINO-1H-BENZO[d]IMIDAZOL-1-YL)-3-PHENYLPROPANEHYDRAZIDES

N.V.Svitlichna, O.O.Shishkina, V.V.Borodina, F.G.Yaremenko, V.V.Lipson, V.I.Musatov, V.M.Bondarenko

Key words: dihydro-7-phenyl-1,2,4-triazolo[1,5-a]pyrimidin-5-one; dihydro-4-phenylpyrimido[1,2-a]benzimidazol-2-one; hydrazinolysis; 3-(5-amino-1,2,4-triazolyl)-3-phenylpropanehydrazide; 3-(2-aminobenzo[d]imidazolyl)-3-phenylpropanehydrazide; chemical properties; carbonyl electrophiles; antimicrobial activity

Reactions of 3-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-1-yl)- and 3-(2-amino-1H-benzo[d]imidazol-1-yl)-3-phenylpropanehydrazides with carbonyl electrophiles such as acetylacetone, aromatic and heterocyclic aldehydes in the alcoholic medium complete by formation of the corresponding hydrazones as a E-geometric isomers and s-trans/cis conformers with respect to the amide bond. In more severe conditions elimination of hydrazone fragments and retrocondensation of aminoazolophenylpropionyl residues in dihydroazolopyrimidinones have been observed. The composition and structure of the hydrazones synthesized for the first time have been proven by data of elemental analysis, infrared spectroscopy (IR), nuclear magnetic resonance on protons (¹H NMR) and mass spectra. Virtual screening of the substances obtained carried out by using the PASS programme for 780 types of pharmacological action has shown that these compounds are advisable to test for the presence of their antibacterial and fungicidal properties. However, the experimental evaluation of the antimicrobial activity of N¹-ylidene derivatives of 3-phenylpropanehydrazides performed on five museum strains of test cultures has revealed a weak activity against *Staphylococcus aureus* only in 3-(5-amino-1H-1,2,4-triazol-1-yl)-N¹-benzylidene-3-phenylpropanehydrazide.

ХИМИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА 3-(5-АМИНО-1Н-1,2,4-ТРИАЗОЛ-1-ИЛ)- И 3-(2-АМИНО-1Н-БЕНЗО[d]ИМИДАЗОЛ-1-ИЛ)-3-ФЕНИЛПРОПАНГИДРАЗИДОВ

Н.В.Світлична, О.О.Шишкіна, В.В.Бородіна, Ф.Г.Яременко, В.В.Ліпсон, В.І.Мусатов, В.М.Бондаренко

Ключевые слова: дигідро-7-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-а]піримідин-5-он; дигідро-4-фенілпіримідо[1,2-а]бензімідазол-2-он; гідразіноліз; 3-(5-аміно-1,2,4-триазоліл)-3-фенілпропангідразид; 3-(2-амінобензо[d]імідазоліл)-3-фенілпропангідразид; химические свойства; карбонильные электрофилы; антимікробная активність

Реакции 3-(5-аміно-1Н-1,2,4-триазол-1-іл)- и 3-(2-аміно-1Н-бензо[d]імідазол-1-іл)-3-фенілпропангідразидов с карбонильными электрофилами – ацетилацетоном, ароматическими и гетероциклическими альдегидами в спиртовой среде завершаются образованием соответствующих гидразонов в виде E-геометрических изомеров и s-trans/cis конформеров по отношению к амидной связи. В более жестких условиях происходит элиминирование гидразонных фрагментов и ретроконденсация аміноазоло-

фенилпропионильных остатков в дигидроазолопиримидиноны. Состав и строение впервые синтезированных гидразонов доказано с помощью элементного анализа, инфракрасной спектроскопии (ИК), ядерного магнитного резонанса на протонах (ЯМР ^1H) и масс-спектрометрии. Виртуальный скрининг полученных веществ, проведенный с использованием программы PASS по 780 видам фармакологического действия, показал, что эти соединения целесообразно тестировать на наличие у них антибактериальных и фунгицидных свойств. Однако экспериментальная оценка антимикробной активности N^1 -илиденовых производных 3-фенилпропангидразидов, проведенная на пяти музейных штаммах тест-культур, обнаружила слабую активность относительно *Staphylococcus aureus* только у 3-(5-амино-1H-1,2,4-триазол-1-ил)- N^1 -бензилиден-3-фенилпропангидразида.

Наявність у молекулах 3-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)- і 3-(2-аміно-1H-бенз[*d*]імідазол-1-іл)-3-фенілпропангідразидів **1**, **2** гідразинного фрагменту, карбонільної та аміногрупи створює певні можливості для їх хімічної модифікації (схема 1). До того ж, вони мають деяку структурну аналогію із речовинами, які проявляють виразні антидіабетичні властивості, такими як відомий препарат метформін (диметилбігуанід) та нещодавній кандидат у лікарські засоби пімагедин (аміногуанідину гідрохлорид) [1], а також оригінальна сполука **3** (3-(4-бромфеніл)-*N*-(2H-1,2,4-триазол-3-іл)-3-(2H-1,2,4-триазол-3-іламіно)пропанамід L-2264), якій притаманні виразні антиоксидантні і гіпотензивні властивості. Крім цього, показано, що речовина L-2264 гальмує розвиток інсулінорезистентності та пов'язаних із нею метаболічних розладів як на стадії порушеної толерантності до вуглеводів, так і при цукровому діабеті 2 типу з різним ступенем функціональної неповноцінності панкреатичних β -клітин [2-6]. Тому пошук шляхів побудови нових гетероциклічних систем на основі вказаних молекулярних платформ є актуальним і має певне практичне значення.

3-(5-Аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-3-фенілпропангідразид (L-1106) **1** одержано за відомою методикою [7] при кип'ятінні 6,7-дигідро-7-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-5(4H)-ону **4a** [8] з гідразингідратом у 2-пропанолі (схема 2). Аналогічно проведено гідразиноліз 3,4-дигідро-4-фенілпіримідо[1,2-*a*]бензімідазол-2(1H)-ону **4b** [9].

Гідразид **1** ідентифіковано зіставленням його фізико-хімічних і спектральних характеристик з описаними у роботі [7]. Склад та будову вперше

синтезованого 3-(2-аміно-1H-бензо[*d*]імідазол-1-іл)-3-фенілпропангідразиду **2** доведено даними елементного аналізу, ІЧ-, ЯМР ^1H спектральними методами. У ІЧ-спектрі сполуки **2** найбільш характеристичними є смуги поглинання карбонільної групи при 1684 cm^{-1} та асоційованих NH, NH_2 -груп в інтервалі $3380\text{--}2515\text{ cm}^{-1}$. У спектрі ЯМР ^1H цієї речовини наявні три розширені синглети у слабкому полі, які зникають у присутності D_2O і належать протону NH-групи з $\delta\ 9.19$ та двом NH_2 -групам з $\delta\ 4.15$ і 6.14 м.ч. Більша величина хімічного зсуву притаманна NH_2 -групі азольного циклу. Поряд з цим у спектрі присутні три однопротонні мультиплети при 2.81, 3.50, 5.93 м.ч., які відповідають триспіновій системі ABX, утвореної $\text{C}^2\text{H}_2\text{--C}^3\text{H}$ фрагментом ($J_{\text{AX}} = 6.8$, $J_{\text{BX}} = 7.2$, $J_{\text{AB}} = -15.6$ Гц).

Відомо, що гідразид **1** з ацетоном легко утворює гідразон **5c** [7, 10]. При взаємодії сполук **1**, **2** з ацетилацетоном у 2-пропанолі при кімнатній температурі одержані гідразони **5a,b**, а не системи **6A**, що складаються із двох різних гетероциклів, об'єднаних між собою фенілпропіонільним лінкером (схема 3). На користь гідразонів **5a,b** свідчить відсутність у спектрах ЯМР ^1H сигналу N-аміногрупи при 4.15 м.ч. за наявності резонансу NH-групи, який може спостерігатися лише тоді, коли гетероциклізація не відбулася. Окрім розширеного синглету протону цієї групи, який зсунуто на 2.3-2.8 м.д. у бік слабого поля ($\delta\ 11.46\text{--}11.88$ м.ч.) порівняно із вихідними сполуками **1**, **2**, в ЯМР ^1H спектрах гідразонів **5a,b**, наявні розширений синглет NH_2 -групи азольного циклу ($\delta\ 6.24\text{--}6.37$ м.ч.), мультиплет ароматичних протонів, синглети метильних груп та синглет з інтенсивністю 1H при 6.31-6.53 м.ч. C=CH-протону. Окремі сигнали в ЯМР спектрах ацилгідразонів подвоюються. У мас-спектрі речовини **5b** пік молекулярного іону з $m/z\ 377$ має низьку інтенсивність у 10%. Подальший розпад відбувається шляхом відриву фрагментів $[\text{MeC}(\text{OH})\text{CHC}(\text{N-NH})\text{Me}]^+$ з $m/z\ 263$ (32%) та $[\text{MeC}(\text{OH})\text{CHC}(\text{N-NH})\text{MeCO}]^+$ з $m/z\ 235$ (18%).

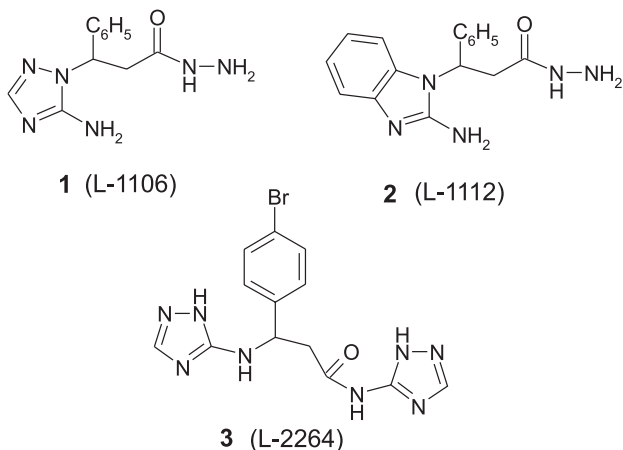


Схема 1

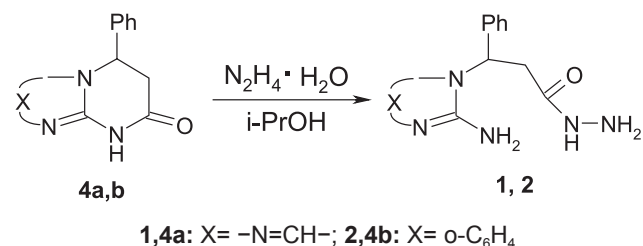
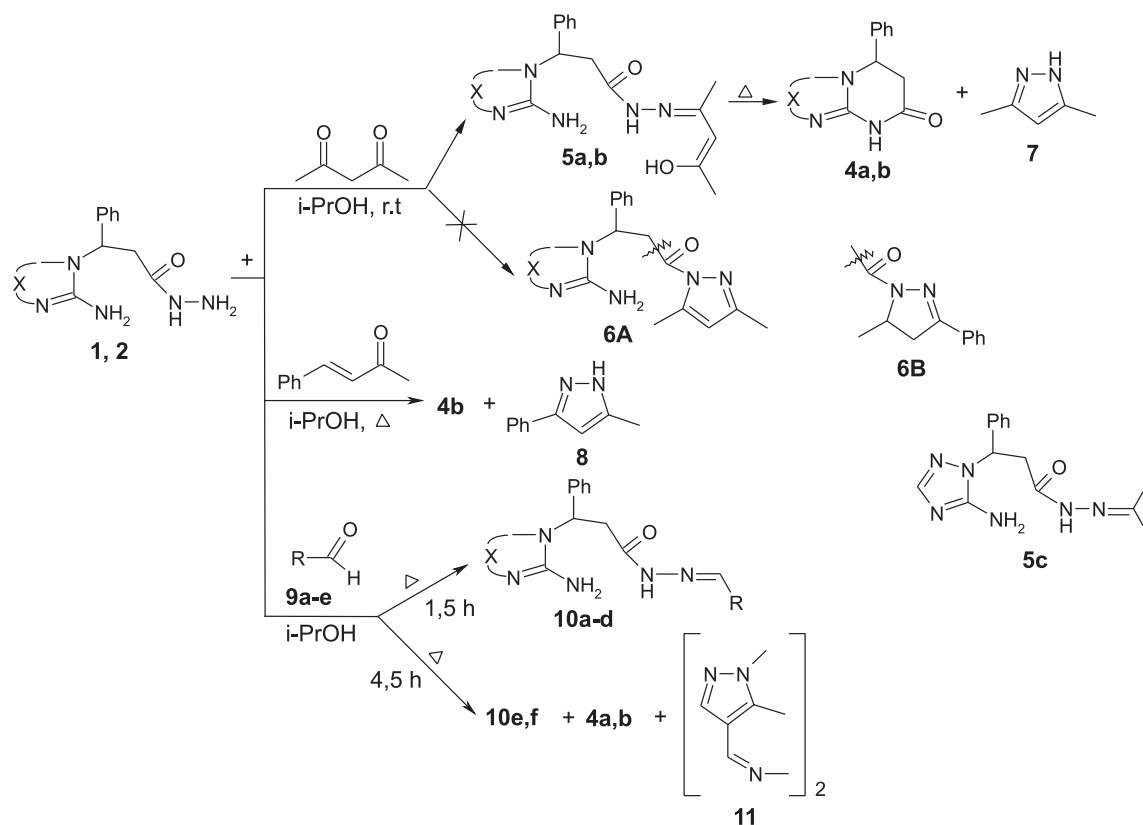


Схема 2



1,4a,5a,10a-e: X = -N=CH-, **2,4b,5b,10f**: X = o-C₆H₄; **9: a** R = C₆H₅, **b** R = C₆H₄-4-N(Me)₂,
c R = C₆H₄-4-NO₂, **d** R = 2-фурил, **e** R = 1,5-Диметилпіразол-4-іл

Схема 3

Максимальний за інтенсивністю пік з m/z 131 відповідає амінобензімідазолільному радикалу C₇H₆N₂.

Спроба одержати сполуки **6A** кип'ятінням азидів **5a,b** у 2-пропанолі закінчилася утворенням дигідро-7-феніл-1,2,4-триазоло[1,5-*a*]піримідин-5-ону **4a** та дигідро-4-фенілпіримідо[1,2-*a*]бензімідазол-2-ону **4b** і диметилпіразолу **7**. Імовірно, ретроконденсація (5-аміно-1,2,4-триазол-1-іл)- і (2-аміно-бензо[*d*]імідазол-1-іл)фенілпропіонільних залишків у дигідропіримідинони **4a,b** відбувається внаслідок формування диметилпіразольного циклу **7**, який легко елімінує. Сполуки **4a,b**, **7** ідентифіковано зіставленням їх фізико-хімічних і спектральних характеристик з описаними у літературі [8, 9, 11, 12]. Утворення піразолу **7** відбувається, ймовірно, і при електронному ударі, про що свідчить мас-спектр речовини **5b**.

Відомо, що ацилгідразини при реакції з α,β -ненасиченими кетонами утворюють *N*-ацил-D²-піразоліни (у нашому випадку це сполуки типу **6B**). Однак виявилось, що халкон при тривалому кип'ятінні у 2-пропанолі з гідразидом **2** не реагує, а продуктами реакції з бензальацетоном є дигідропіримідинон **4b** та піразол **8**. Очевидно, і в цьому випадку спостерігається ретроконденсація проміжного **6B** з елімуванням відповідного NH-піразоліну та його наступним окисненням у піразол **8**.

Як і очікувалось, альдегіди реагують з гідразиди **1, 2** в більш м'яких умовах. Так, при не-

тривалому нагріванні гідразиду **1** з альдегідами **9a-d** у 2-пропанолі одержано гідразони **10a-d** з високими виходами. Однак менш реакційно здатний 1,5-диметил-4-формілпіразол **9e** з гідразиди **1, 2** утворює азин **11**, продукт ретроконденсації **4a,b** та гідразони **10e,f**. Склад та будову вперше синтезованих сполук **10a-f** та **11** доведено даними елементного аналізу, мас-, ІЧ-, ЯМР ¹H спектральними методами.

В мас-спектрах піразольних похідних присутні піки молекулярних іонів (для азину **11** такий пік є максимальним за інтенсивністю) та фрагментів [N(Me)NCHC(CH=N)C(Me)]⁺ (m/z 122), [N(Me)NCHC(CH)C(Me)]⁺ (m/z 108), [N(Me)NCHCC(Me)]⁺ (m/z 95). Найбільш стабільний фрагментний іон в спектрах гідразонів відповідає складу ацильного залишку (для **10e** m/z 215, **10f** m/z 264), який в подальшому розпадається з викидом молекул CO та CH₂CO (піки з m/z 187 і 173 для **10e** та 236 і 222 для **10f**). В ЯМР ¹H спектрах гідразонів **10a-f**, як і згадуваних вище **5a,b**, подвоюються сигнали від NH₂, NH, CH₂, N=CH- груп. Причиною цього може бути присутність у розчинах *E/Z*-геометричних ізомерів відносно азометинових N=CH- зв'язків, кожен з яких може існувати у вигляді двох конформерів за рахунок загальмованого внутрішнього обертання навколо амідного C(O)-NH-зв'язку в ацилгідразонному фрагменті R-C(O)-NHN=CR¹R².

Таблиця

ЯМР ^1H спектральні дані сполук **1**, **5c**, **10a**, **10b**

| Сполука | Група | Конформер, δ , м.ч., КССВ J, Гц | | | | Відношення A/B |
|---------|-------------------------------|--|------------|----------------------------|------------|-------------------|
| | | A | | B | | |
| 1 | NH | 9.07 р.с, 1H | | | | – |
| | Ar, C ² H | 7.2-7.4 м, 6H | | | | |
| | C-NH ₂ | 6.25 р.с, 2H | | | | |
| | C ³ H | 5.78 т, 1H, (J = 8.4) | | | | |
| | N-NH ₂ | 4.15 р.с, 2H | | | | |
| | C ² H ₂ | 3.09 д.д, 1H, (8.5, -15.0) | | | | |
| | C ² H ₂ | 2.85 д.д, 1H, (8.4, -15.0) | | | | |
| 5c | NH | 9.99 р.с, 1H | | 9.95 р.с, 1H | | 60 : 40 |
| | Ar, C ² H | 7.2-7.4 м, 12H | | | | |
| | C-NH ₂ | 6.21 р.с, 2H | | 6.16 р.с, 2H | | |
| | C ³ H | 5.78 д.д, 2H, (5.8, 9.0) | | | | |
| | C ² H ₂ | 3.2-3.4 м*, 1H | | 3.67 д.д, 1H, (9.0, -16.8) | | |
| | C ² H ₂ | 2.99 д.д, 1H, (5.8, -15.8) | | 3.10 д.д, 1H, (6.0, -17.0) | | |
| | CH ₃ | 1.85 с, 3H | 1.74 с, 3H | 1.88 с, 3H | 1.78 с, 3H | |
| 10a | NH | 11.50 р.с, 1H | | 11.29 р.с, 1H | | 40 : 60 |
| | N=CH | 8.09 с, 1H | | 7.94 с, 1H | | |
| | Ar, C ² H | 7.3-7.7 м, 22H | | | | |
| | C-NH ₂ | 6.31 р.с, 2H | | 6.24 р.с, 2H | | |
| | C ³ H | 5.86 д.д, 2H, (5.1, 9.0) | | | | |
| | C ² H ₂ | 3.20-3.50 м*, 1H | | 3.85 д.д, 1H, (9.4, -16.9) | | |
| | C ² H ₂ | 3.03 д.д, 1H, (5.4, -15.4) | | 3.20-3.50 м*, 1H | | |
| 10b | NH | 11.19 р.с, 1H | | 11.00 р.с, 1H | | 50 : 50 |
| | N=CH | 7.93 с, 1H | | 7.80 с, 1H | | |
| | Ar, C ² H | 7.25-7.50 м, 16H, 6.69 д, 4H, (8.4) | | | | |
| | C-NH ₂ | 6.30 р.с, 2H | | 6.24 р.с, 2H | | |
| | C ³ H | 5.84 д.д, 2H, (5.6, 9.0) | | | | |
| | C ² H ₂ | 3.20-3.30 м*, 1H | | 3.79 д.д, 1H, (9.7, -16.7) | | |
| | C ² H ₂ | 2.30-3.05 м*, 1H | | 2.90-3.05 м*, 1H | | |
| | CH ₃ | 2.93 с, 12H | | | | |

* – частково перекриті сигналами від H₂O.

Для вирішення питання щодо того, які з чотирьох форм присутні у розчинах ДМСО, було проаналізовано ЯМР ^1H спектри на прикладі більш розчинних гідразонів **10a,b** та модельного гідразону **5c** на основі ацетону і гідразиду **1** (табл.). При переході від вихідного гідразиду **1** до гідразонів **10a,b** найбільш істотних змін зазнає хімічний зсув NH-протонів амідного зв'язку, його слабопольне зміщення сягає 0.9-2.4 м.ч. В спектрах гідразонів цей сигнал подвоюється на майже рівноінтенсивні з різницею у хімічному зсуві до 0.2 м.ч. Це стосується і сполуки **5c** з R₁=R₂, для якої геометрична ізомерія неможлива. Отже ми маємо справу з *s-cis/trans* конформерами **A**, **B** (схема 4). Однакові хімічні зсуви для двох конформерів мають

лише віддалені від гідразонного фрагменту метинові протони C²H₂-C³H системи та триазольного циклу.

Віднесення сигналів до того чи іншого з конформерів здійснено на підставі відомих критеріїв [13-15], найбільш вагомим з яких є дезекранування протонів метиленової групи, просторово зближеною з C=N групою в *s-trans* конформері. Цікавою відмінністю є більша гемінальна КССВ у C²H₂-C³H системі (-16.7-17.0 Гц) для *s-trans* конформера порівняно з *s-cis*-формою (-15.4-15.8 Гц).

Для всіх ариліденпохідних типу **10** ми схилиємося на користь *E*-орієнтації амідного зв'язку і R₁=Ar (Ht) при R₂=H у формах **A** і **B**. Підставою для цього є рентгеноструктурні дані щодо існування

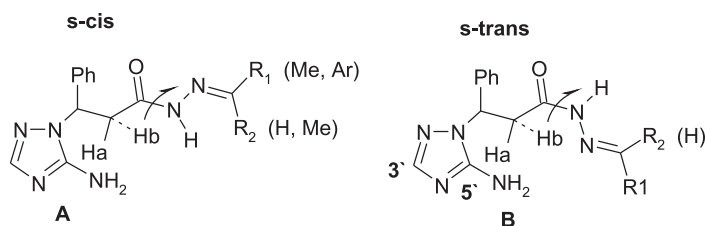


Схема 4

ариліденацилгідразонів у вигляді *trans*-геометричних ізомерів [16], винятком є лише α -піридилметиленгідрази, в яких *Z*-геометричний ізомер стабілізується за рахунок внутрішньомолекулярного водневого зв'язку [17].

Віртуальний скринінг гідразонів **5a,b** та **10a-f**, проведений із використанням програми PASS за 780 видами фармакологічної дії [18], засвідчив, що ці сполуки доцільно випробовувати на наявність у них антибактеріальних і фунгіцидних властивостей. Експериментальна оцінка цих видів активності була здійснена у Малому науково-виробничому медичному підприємстві «Екомікробіолог» (м. Харків) на п'яти музейних штаммах тест-культур: *Pseudomonas aeruginosa* (ATCC 27853 F-51), *Staphylococcus aureus* (ATCC 25923), *Escherichia coli* (ATCC 25922), *Candida albicans* (ATCC 885/653), *Bacillus licheniformis* (149 B₆). Кількісну оцінку антимікробної активності сполук здійснювали, вимірюючи діаметр зон гальмування росту мікроорганізмів. Найбільший ефект було відмічено у речовини **10a** (4 мм) по відношенню до *Staphylococcus aureus*.

Експериментальна частина

ІЧ-спектри зареєстровано на спектрометрі SreCORD M-82 для таблеток KBr, ЯМР ¹H спектри – на спектрометрі Varian-200 для розчинів у DMSO-d₆, внутрішній стандарт – TMS. Мас-спектри виміряно на хромато-мас-спектрометрі Varian 1200 L при прямому введенні зразка в іонне джерело, іонізуюча напруга – 70 eV.

3-(2-Аміно-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)-3-фенілпропангідразид 2. До розчину 1 ммоль (0,26 г) піримідобензімідазол-2-ону **4b** у 10 мл 2-пропанолу додають 1 мл 20% гідразингідрату і кип'ятять протягом 20 хв, видаляють залишок розчинника при зниженому тиску. До рідини, яка залишилася, додають 3 мл CCl₄. Білий аморфний осад гідразиду **2**, що утворився, відфільтровують, очищують перекристалізацією з 2-пропанолу. Вихід гідразиду **2** – 90%. Т. пл. – 195-197°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3380-2515 (NH, NH₂), 1684 (C=O). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.81 д.д (1H, C²H₂, J_{AX} = 6.8, J_{AB} = -15.6 Гц), 3.50 д.д (1H, C²H₂), 4.15 р.с (2H, NH₂), 5.93 т (1H, C³H, J_{BX} = 7.2 Гц), 6.14 р.с (2H, NH₂), 6.78-7.46 м (9H, Ar), 9.19 р.с (1H, NH). Знайдено, %: C 65,07; H 5,77; N 23,78. C₁₆H₁₇N₅O. Розраховано, %: C 65,09; H 5,76; N 23,73.

Взаємодія 3-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-і 3-(2-аміно-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)-3-фенілпропангідразидів 1, 2 з ацетилацетоном. До розчину 1 ммоль (0,25 г) гідразиду **1** у 15 мл 2-пропанолу додають 1 мл ацетилацетону та перемішують при кімнатній температурі впродовж 2 год. Після закінчення вказаного часу надлишок розчинника видаляють при зниженому тиску до появи аморфного осаду, який відфільтровують і перекристалізують з ацетону. Вихід 3-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N¹-(4-гідроксипент-3-ен-2-іліден)-3-фенілпропангідразиду **5a** – 63%. Т. пл. – 159-161°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3380-2820 (NH, NH₂, OH), 1652 (C=O), 1520. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.62 с (3H, CH₃), 1.65 с (3H, CH₃), 1.91 с (6H, 2CH₃), 2.75-2.81 м (2H, C²H₂), 3.00-3.18 м (1H, C²H₂), 3.67 д.д (1H, C²H₂, J_{BX} = 9.2, J_{AB} = -17.2 Гц), 5.75 м (2H, 2C³H), 6.24 р.с (4H, 2NH₂), 6.31 с (2H, 2(-CH=)), 7.21-7.30 м (12H, Ar, 2C²H), 11.71 р.с (1H, NH), 11.88 р.с (1H, NH). Знайдено, %: C 58,52; H 6,05; N 25,56. C₁₆H₂₀N₆O₂. Розраховано, %: C 58,54; H 6,10; N 25,61.

Аналогічно одержують сполуку **5b**.

3-(2-Аміно-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)-N¹-(4-гідроксипент-3-ен-2-іліден)-3-фенілпропангідразид 5b. Вихід – 56%. Т. пл. – 230-233°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3420-2815 (NH, NH₂, OH), 1652 (C=O), 1520. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 1.58 с (3H, CH₃), 1.67 с (3H, CH₃), 1.86 с (3H, CH₃), 1.93 с (3H, CH₃), 2.71-2.93 м (1H, C²H₂), 3.00 м (1H, C²H₂), 3.30-3.52 м (1H, C²H₂), 3.63 м (1H, C²H₂), 6.05 т (2H, 2C³H, J_{AX} = 5.6, J_{BX} = 7.0 Гц), 6.37 р.с (4H, 2NH₂), 6.53 с (2H, 2(-CH=)), 6.73-6.88 м (4H, Ar), 7.06 т (4H, Ar, J = 7.5 Гц), 7.28 м (10H, Ar), 11.46 р.с (1H, NH), 11.52 р.с (1H, NH). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 377[M]⁺(10), 263(32), 235(18), 131(100), 105(37), 96(10), 90(29), 77(46). Знайдено, %: C 66,82; H 6,07; N 18,56. C₂₁H₂₃N₅O₂. Розраховано, %: C 66,84; H 6,10; N 18,57.

Перетворення 3-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)- та 3-(2-аміно-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)-N¹-(4-гідроксипент-3-ен-2-іліден)-3-фенілпропангідразидів 5a,b на триазолопіримідин-5-он 4a і піримідобензімідазол-2-он 4b відповідно. Розчин 1 ммоль (0,33 г) сполуки **5a** у 7 мл 2-пропанолу кип'ятять впродовж 2,5 год. Охолоджують, осад триазолопіримідинону **4a** відфільтровують. Вихід – 43%. Т. пл. – 215-217°C. Т. пл. (літ.) – 215-217°C [7, 8]. З фільтрату після видалення розчинника одержують 39% диметилпіразолу **7** з Т. пл. – 105-107°C [12].

Аналогічно перетворюють сполуку **5b** на суміш піримідобензімідазолону **4b** і диметилпіразолу **7**. Виходи – 42% (Т. пл. – 288-290°C [9]) та 35% (Т. пл. – 105-107°C [12]) відповідно.

Взаємодія амінобензо[*d*]імідазоліфенілпропангідрозиду **2 з бензальацетоном.** Суміш 1 ммоль (0,30 г) гідрозиду **2** та 1 ммоль (0,15 г) бензальацетону у 6 мл 2-пропанолу кип'яють впродовж 3 год. Осад піримідобензімідазолону **4b** відфільтровують. Вихід – 45%. Т. пл. – 288-290°C [9]. З фільтрату після виділення сполуки **4b** одержують 38% метилфенілпіразолу **8**. Т. пл. – 136-138°C [12].

Синтез *N*¹-метиленових похідних амінотріазоліфенілпропангідрозидів **10a-d. Загальна методика.** До розчину 2,5 ммоль (0,63 г) гідрозиду **1** у 20 мл 2-пропанолу додають 3 ммоль відповідного альдегіду **9a-d** і кип'яють на протязі 1,5 год. Після охолодження осад речовин **10a-d** відфільтровують.

3-(5-Аміно-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-*N*¹-бензиліден-3-фенілпропангідрозид **10a.** Вихід – 56%. Т. пл. – 192-195°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3450-2800 (NH, NH₂), 1652 (C=O), 1568, 1516. Знайдено, %: C 64,68; H 5,37; N 25,22. C₁₈H₁₈N₆O. Розраховано, %: C 64,67; H 5,39; N 25,15.

3-(5-Аміно-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-*N*¹-[4-(диметиламіно)бензиліден]-3-фенілпропангідрозид **10b.** Вихід – 52%. Т. пл. – 236-238°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3450-2800 (NH, NH₂), 1680 (C=O). Знайдено, %: C 63,68; H 6,07; N 25,93. C₂₀H₂₃N₇O. Розраховано, %: C 63,66; H 6,10; N 26,00.

3-(5-Аміно-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-*N*¹-(4-нітробензиліден)-3-фенілпропангідрозид **10c.** Вихід – 64%. Т. пл. – 258-261°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3400-2800 (NH, NH₂), 1672 (C=O), 1596, 1514, 1340 (NO₂). Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 3.05 д.д (4H, 2C²H₂), 3.30-3.45 м (1H, C²H₂), 3.88 д.д (1H, C²H₂, J_{BX} = 9.2, J_{AB} = -17.5 Гц), 5.85 м (2H, 2C³H), 6.26 р.с (2H, NH₂), 6.32 р.с (2H, NH₂), 7.26-7.31 м (12H, Ar, 2C²H), 7.89 д.д (4H, Ar, J = 8.2 Гц), 8.04 с (1H, -CH=), 8.20 с (1H, -CH=), 8.25 д (4H, Ar, J = 8.2 Гц), 11.60 р.с (1H, NH), 11.83 р.с (1H, NH). Знайдено, %: C 56,98; H 4,47; N 25,89. C₁₈H₁₇N₇O₃. Розраховано, %: C 56,99; H 4,49; N 25,86.

3-(5-Аміно-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-3-феніл-*N*¹-((фуран-2-іл)метилен)пропангідрозид **10d.** Вихід – 55%. Т. пл. – 185-187°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3250-2800 (NH, NH₂), 1672 (C=O), 1604. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 3.00-3.20 м (2H, C²H₂), 3.47 д.д (1H, C²H₂, J_{AX} = 5.4, J_{AB} = -17.4 Гц), 3.78 д.д (1H, C²H₂, J_{BX} = 9.2 Гц), 5.82 м (2H, 2C³H), 6.28 р.с (2H, NH₂), 6.33 р.с (2H, NH₂), 6.57 м (2H, 2CH), 6.78 м (2H, 2CH), 6.83 м (2H, 2CH), 7.30-7.40 м (10H, Ar), 7.46 с (2H, 2C²H), 7.83 с (1H, -CH=), 7.98 с (1H, -CH=), 11.27 р.с (1H, NH), 11.51 р.с (1H, NH). Знайдено, %: C 59,28; H 4,97; N 25,98. C₁₆H₁₆N₆O₂. Розраховано, %: C 59,26; H 4,94; N 25,93.

Взаємодія амінотріазоліл- і амінобензімідазоліл-3-фенілпропангідрозидів **1, 2 з 1,5-диметил-1*H*-піразол-4-карбальдегідом **9e**.** До розчину 1 ммоль (0,25 г) гідрозиду **1** у 10 мл 2-пропанолу додають 1 ммоль (0,12 г) альдегіду **9e** і кип'яють протягом 4,5 год. Азин **11** відфільтровують, вихід – 30%. З фільтрату після виділення сполуки **11** одержують 25% осаду гідрозиду **10e** та 28% триазолопіримідинону **4a** з Т. пл. – 215-217°C, Т. пл. (літ.) – 215-217°C [7, 8].

Аналогічно, виходячи з 3-(2-аміно-1*H*-бензо[*d*]імідазол-1-іл)-3-фенілпропангідрозиду **2**, одержують сполуки **10f, 11** та **4b**. Для піримідобензімідазолону **4b** Т. пл. – 288-290°C. Т. пл. (літ.) – 288-290°C [9].

3-(5-Аміно-1*H*-1,2,4-тріазол-1-іл)-*N*¹-((1,5-диметил-1*H*-піразол-4-іл)метилен)-3-фенілпропангідрозид **10e.** Вихід – 25%. Т. пл. – 205-207°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3380-2700 (NH, NH₂), 1688 (C=O), 1616. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.34 с (3H, CH₃), 2.36 с (3H, CH₃), 2.90-2.99 м (2H, C²H₂), 3.15-3.20 м (2H, C²H₂), 3.71 с (6H, 2CH₃), 5.82 д.д (2H, 2C³H, J_{AX} = 5.2, J_{BX} = 6.8 Гц), 6.28 р.с (2H, NH₂), 6.33 р.с (2H, NH₂), 7.24-7.40 м (12H, Ar, 2C²H), 7.57 с (2H, 2CH), 7.84 с (1H, 2(-CH=)), 7.97 с (1H, 2(-CH=)), 10.96 р.с (1H, NH), 11.16 р.с (1H, NH). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 352[M]⁺(13), 215(100), 187(22), 173(40), 146(23), 131(78), 122(21), 108(20), 95(10), 77(22). Знайдено, %: C 57,98; H 5,67; N 31,87. C₁₇H₂₀N₈O. Розраховано, %: C 57,96; H 5,68; N 31,82.

3-(2-Аміно-1*H*-бензо[*d*]імідазол-1-іл)-*N*¹-((1,5-диметил-1*H*-піразол-4-іл)метилен)-3-фенілпропангідрозид **10f.** Вихід – 27%. Т. пл. – 223-225°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 3480-2750 (NH, NH₂), 1688 (C=O), 1608. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.35 с (3H, CH₃), 2.38 с (3H, CH₃), 2.93-3.01 д.д (2H, C²H₂, J_{AX} = 5.1, J_{AB} = -16.2 Гц), 3.18-3.30 м (2H, C²H₂), 3.85 с (6H, 2CH₃), 5.88 д.д (2H, 2C³H, J_{BX} = 6.4 Гц), 6.30 р.с (2H, NH₂), 6.35 р.с (2H, NH₂), 7.15-7.70 м (20H, Ar, 2CH), 7.87 с (1H, -CH=), 8.01 с (1H, -CH=), 11.18 р.с (1H, NH), 11.24 р.с (1H, NH). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 401[M]⁺(23), 264(100), 236(18), 222(36), 208(25), 122(22), 108(36), 95(18), 77(28). Знайдено, %: C 65,88; H 5,77; N 24,47. C₂₂H₂₃N₇O. Розраховано, %: C 65,84; H 5,74; N 24,44.

1,2-Біс((1,5-диметил-1*H*-піразол-4-іл)метилен)гідрозин **11.** Вихід – 28%. Т. пл. – 241-244°C. ІЧ-спектр, ν , см⁻¹: 1638, 1504, 1448. Спектр ЯМР ¹H, δ , м.ч.: 2.45 с (6H, 2CH₃), 3.75 с (6H, 2CH₃), 7.69 с (2H, 2CH), 8.49 с (2H, 2(-CH=)). Мас-спектр, m/z (I_{відн} (%)): 244[M]⁺(100), 122(67), 108(18), 95(29), 81(11), 56(28). Знайдено, %: C 59,08; H 6,57; N 34,46. C₁₂H₁₆N₆. Розраховано, %: C 59,02; H 6,56; N 34,43.

Оцінка антибактеріальної активності сполук **5a,b, 10a-f.** Добові агарові культури штамів мікроорганізмів вирощені на скошеному 2% м'ясопептоному агарі при 37°C впродовж 18-24 год.

Для первинного виявлення антимікробної активності наважку речовин за допомогою стерильної бактеріологічної петлі, змоченої у стерильному розчині NaCl, наносили в середину відведеного на чашці сектора, засіяного газонном досліджуваних культур. Після нанесення чашки залишали зачиненими на 30 хв при кімнатній температурі, потім інкубували у термостаті (бактеріальні культури – при температурі 35-37°C протягом 2 діб; гриби – при температурі 25-27°C впродовж 40-48 год). Урахування результатів затримки росту проводили шляхом вимірювання зон гальмування росту відповідних культур. Використані культури були попередньо перевірені на чутливість до стандартних антибіотиків диско-дифузійним способом з використанням стандартних комерційних дисків з антибактеріальними та фунгіцидними препаратами порівняння фірми «HIMEDIA» (Індія).

Література

1. Bolton W. K., Abdel-Rahman E. Pimagidine: a novel therapy for diabetic nephropathy. *Expert Opinion on Investigational Drugs*, 2002, Vol. 11 (4), pp.565-574. doi: 10.1517/13543784.11.4.565
2. Ivanova O. V., Poltorak V. V., Gorbenko N. I. *Eksperimentalna i klinichna meditsina – Experimental and Clinical Medicine*, 2004, No.4, pp.40-43.
3. Pat. 43676 (2001) Ukraine. B. V., 2001, No.11.
4. Ivanova O., Poltorak V., Gorbenko N., Lipson V. Abstracts. *The 37th Annual Meeting of the EASD, Glasgow, 2001*, A. 226.
5. Ivanova O., Gorbenko N., Poltorak V., Gladkich A., Leshchenko Z. *Antiatherogenic effect of new antioxidant L-2264 in diabetic rabbits*, *Diabetologia*, 2004, Vol. 47, Suppl. 1, P. A 278.
6. Lipson V. V., Poltorak V. V., Ivanova O. V., Karnozhits'ka T. M., Svitlychna N. V., Shirobokova M. G., Vorobiova N. P. *Aktual'ni problemy sintezu i stvorennya novykh biologichno aktyvnykh spoluk ta farmatsefychnykh preparativ: Tezy dopovidei Natsional'noi naukovo-tekhnichnoi konferentsii z mizhnarodnoyu uchastyu (Actual Problems of Synthesis and Creation of New Biologically Active Compounds and Pharmaceuticals: Abstracts of the National Science and Technology Conference with International Participation)*, Lviv, 2008, p.84.
7. Lipson V. V., Desenko S. M., Orlov V. D., Shishkin O. V., Shirobokova M. G., Chernenko V. N., Zinov'eva L. I. *Khimiya geterotsiklicheskich soedinenii – Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2000, No.11, pp.1542-1549.
8. Lipson V. V., Desenko S. M., Orlov V. D., Karnozhitskaya T. M., Shirobokova M. G. *Khimiya geterotsiklicheskich soedinenii – Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 1999, No.5, pp.664-668.
9. Lipson V. V., Orlov V. D., Desenko S. M., Shishkina S. V., Shishkin O. V., Shirobokova M. G. *Khimiya geterotsiklicheskich soedinenii – Chemistry of Heterocyclic Compounds*, 2000, No.9, pp.1190-1196.
10. Lipson V. V. *Azoloazynovi systemy z chastkovo gidrogenizovanyim azynovym fragmentom (Avtoreferat dysertatsii ... doktora khimichnykh nauk) – Azoloazine systems with partially hydrogenated azine fragment (Synopsis of the dissertation ... of Doctor of Chemical Sciences)*. Kharkov, 2007, 33 p.
11. Desenko S. M., Lipson V. V., Shishkin O. V., Komykhov S. A., Orlov V. D., Lakin S. E., Kuznetsov V. P., Meier H. *Cyclocondensation of 3-amino-1,2,4-triazole with substituted methyl cinnamates*, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 1999, Vol. 36, pp.205-208.
12. Lide D. R. (ed.). *Handbook of chemistry and physics*. London, CRC Press, 1994, 324 p.
13. Kuodis Z., Rutavičius A., Matijoška A., Eicher-Lorka O. *Synthesis and isomerism of hydrazones of 2-(5-thioxo-4,5-dihydro-1,3,4-thiadiazol-2-ylthio) acetohydrazide*, *Central European Journal of Chemistry*, 2007, Vol. 5, pp.996-1006.
14. Patorski P., Wyrzykiewicz E., Bartkowiak G. *Synthesis and Conformational Assignment of N-(E)-Stilbenyloxymethylenecarbonyl-Substituted Hydrazones of Acetone and o-(m- and p-) Chloro- (nitro-) benzaldehydes by Means of 1H and 13C NMR Spectroscopy*, *Journal of Spectroscopy*, 2013, Vol. 2013, Article ID 197475, 12 p.
15. Palla G., Predieri G., Domiano P. *Conformational behaviour and E/Z isomerization of N-acyl and N-aroilylhydrazones*, *Tetrahedron*, 1986, Vol. 42, pp.3649-3654.
16. Litvinov I. A., Kataeva O. N., Ermolaeva L. V., Vagina G. A., Troepol'skaya T. V., Naumov V. A. *Crystal and molecular structure of aroyl- and acetylhydrazones of acet- and benzaldehydes*, *Bulletin of the USSR Academy of Sciences, Division of Chemical Sciences (English Translation)*, 1991, Vol. 40, pp.62-67.
17. Wyrzykiewicz E., Blaszczyk A. *New isomeric N-substituted hydrazones of 2-, 3- and 4-pyridinecarboxaldehydes and methyl-3-pyridylketone*, *Journal of Heterocyclic Chemistry*, 2000, Vol. 37, No.4, pp.975-981.
18. www.ibmc.msk.ru/pass

Надійшла до редакції 29.07.2014 р.

Висновки

1. Реакції 3-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)- та 3-(2-аміно-1H-бензо[d]імідазол-1-іл)-3-фенілпропангідрозидів з карбонільними електрофілами у спиртовому середовищі завершуються утворенням відповідних гідрозонів.

2. Перетворенню гідрозонів у більш жорстких умовах на системи, що складаються з двох різних гетероциклів, з'єднаних між собою фенілпропіонільним лінкером, перешкоджає формування фрагментів, які легко елімують, та ретроконденсація аміноазолфенілпропіонільних залишків у дигідроазолопіримідинони.

3. Експериментальна оцінка антибактеріальних та фунгіцидних властивостей гідрозонів **5a,b** та **10a-f**, проведена на п'яти музейних штамах тест-культур, виявила слабку активність відносно *Staphylococcus aureus* лише у 3-(5-аміно-1H-1,2,4-триазол-1-іл)-N¹-бензиліден-3-фенілпропангідрозиду **10a**.